DOI:10.16016/j.1000-5404.201507041

专家述评

生物医用材料和组织工程技术在组织修复中的应用及进展



樊东力,张一鸣 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院整形美容科)

[关键词] 生物材料;组织修复;组织工程;应用
[中图法分类号] R318.08; R62 [文献标志码] A

Application and progress of biomaterial and tissue engineering in tissue repair

Fan Dongli, Zhang Yiming (Department of Plastic and Cosmetic Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Tissue defect or deformity seriously affects the patient's appearance and activity, even his/her mental and physical health. In order to repair tissue defect and deformity, tissue transplantation, tissue substitute (biomaterials), and tissue engineering technique are rapidly developed in recent years. Many types of biomaterials and tissue engineered materials have been adopted to repair skin and soft tissue defect, and to be applied in augmentation for soft tissue deformity, and also deep tissue damage, including burn and plastic surgery, as well as other clinical disciplines. Common biomaterials and tissue engineered materials include wound dressing, silicone rubber, expanded polytetrafluoroethylene, high density polyethylene, hyaluronic acid for soft tissue repair, and also hydroxyapatite for hard tissue repair. This paper summarized the application and progress of the materials mentioned above.

[**Key words**] biomaterials; tissue repair; tissue engineering; application

Supported by the General Program of National Nature Science Foundation of China (81372075) and the Foundation for Achievement Transformation of Third Military Medical University (2012XZH05). Corresponding author: Fan Dongli, E-mail:fdltmmu@sina.com

组织缺损或畸形给患者的生活带来不良影响,严重的可能会影响患者的身心健康。对于组织缺损和畸形进行修复,目前主要采用组织移植或组织代用品(生物材料)植入修复,以及组织工程技术进行组织重建。

生物医用材料简称生物材料,作为组织代用品,符合现代医学的发展趋势——以无创修复代替有创修复。生物材料应用于人体内,也包括间接与人体接触的材料,是体内植入材料、医疗用材料和假肢用材料的总称,在临床医学上是非药物性的。国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)1987年对生物材料的定义指以医疗为目的,用于和活组织接触以重建功能的无生命材料,包括具有生物相容性的或生物降解性的材料。生物材料领域权威Williams等[1]认为,对于长期植入的生物材料,其生物相容性是指在预期的程度上达到既定的目的,同时又不引起任何预期之外的局部或全身反应。组织工程技术是指从机体获取少量的活体组织,分离得到种子细胞并

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81372075);第三军医大学成果转化基金(2012XZH05)
[通信作者] 樊东力,博士,主任医师,教授,博士生导师,担任中华医学会整形外科分会委员,中华医学会整形外科分会乳房学组委员,全军整形外科专委会副主任委员,海峡两岸医药协会整形美容专委会常务委员,重庆市美容外科医疗质量控制中心副主任,重庆市烧伤外科专委会副主任委员,重庆市卫生技术资格高评委委员。参加与承担国家及省部级课题共7项,参编著作9部,发表论文50余篇,其中在SCI收录期刊发表论文21篇。主要从事整形外科生物植入材料方面的研究。E-mail:fdltmmu@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150722.1001.025.html(2015-07-22)

扩增后,与支架材料复合后,形成细胞-材料复合物,植入体内后细胞增殖分化并伴随着支架的降解,最终形成相应的组织或器官,达到修复创伤和重建功能的目的。

皮肤软组织的缺损以及骨组织的修复,可采用不同的生物材料或者组织工程类产品,涵盖了烧伤整形和创伤修复等多个临床学科。

1 生物医用材料的应用

生物医用材料可以分为软组织修复材料、硬组织修复材料、人造血管等,其中软组织修复材料在整形外科和烧创伤修复中应用广泛,主要包括生物敷料、硅橡胶、羟基磷灰石、膨体聚四氟乙烯、高密度聚乙烯、透明质酸等。组织工程技术则主要涉及细胞和支架材料的整合。

1.1 生物敷料

烧创伤导致的皮肤软组织缺损的修复是贯穿整个治疗过程的基本问题,特别是对大面积皮肤软组织缺损患者,因自身皮源有限,单纯采取残存的头皮等扩展移植的方式最后会造成移植区较严重的瘢痕,严重影响患者的活动能力及生活质量。随着生物材料技术的发展,可采用具有不同功能的生物敷料,替代传统的换药方式,并达到功能重建的目的,缩短治疗周期,减轻患者痛苦。

良好的创面敷料应具有良好的透水性及支撑性的网架结构,贴附创面无毒性和良好的生物相容性。目前临床上采用的生物敷料主要包括天然来源的纤维敷料、人工纤维以及静电纺丝等新型材料类的纤维敷料,同时也有水凝胶类的生物敷料、海绵型敷料以及薄膜型敷料[2]。其中纤维类敷料透气性较好,但其吸水性有限,容易黏附在伤口上造成换药不便;水凝胶类敷料因其具有优异的生物相容性和可降解性应用较为广泛,但其物理性能较差;海绵型敷料吸水性和透气性均较好,但由于其孔径结构允许组织长入,往往会导致换药时带来二次创伤;薄膜型敷料可以保持伤口湿润,减少伤口纤维化,降低瘢痕的产生,但其吸水性较差。因此,将几种敷料的优点有效的结合在一起,扬长避短,是解决这些问题的途径。为了提高生物敷料的抗菌性,研究者们采用在敷料中加入抗生素、纳米银等抗菌剂。为了促进创面修复还可以在敷料中加入生长因子如血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子、表皮生长因子等[3]。近年来,封闭负压引流技术在临床上得到广泛应用,该技术采用的高分子发泡海绵敷料,可以有效引流、覆盖创面、促进肉芽组织生长,防治感染。此外,采用可吸收生物敷料,覆盖关节部位,待肉芽组织生长后去除生物敷料表面的硅胶膜,再进行刃厚皮移植,则可减少瘢痕形成,提高关节部位的耐磨性[4]。

1.2 硅橡胶

硅橡胶(silicone rubber, SR)是硅、氧及有氧根组成的单体经聚合而成的一族有机聚硅氧烷,亦为聚硅酮的一种。单体数越多,聚合物黏度越高,硬度越大。有良好的理化稳定性和生理惰性,体内长期埋置,能耐组织液腐蚀,不被机体代谢吸收和降解。还具有疏水性、透气性、耐热性、较好的血液和组织相容性,以及良好的工艺性能[5]。由于硅氧饱和键的关系,硅橡胶性能稳定,耐热,耐光,耐氧化[6],可雕刻塑形、颜色可调配、富有弹性、易清洗,广泛应用于整形外科领域。主要应用于以增加组织量为目的的填充手术,如隆鼻、隆颏、隆胸、颞部及额部填充等[7-8]。SR假体植入的主要并发症包括假体移位、感染、假体外露等。为了防止假体移位,要注意假体雕刻对称、充分分离植入腔隙、术后牢靠固定。预防感染要严格无菌操作、术后预防性应用抗生素等。防止假体外露则需要考虑局部皮肤张力,避免一味追求外观,避免假体充填过高。

对SR的表面改性可以提高细胞相容性,采用不同的方法对SR进行表面改性后,SR表面的微图形、亲/疏水性、表面化学状态等进行了改变,影响了蛋白的吸附,进而影响到细胞在材料表面的黏附和生长等,同时对细菌在材料表面的黏附性能也有影响。目前常用的表面修饰方法有枝结共聚[9]、等离子体处理[10]、仿生涂层[11]、离子注入[12]等。枝结共聚主要的缺点在于步骤繁琐,不稳定,等离子体处理的极性基团易翻转,效果随着时间的推移衰减。仿生涂层往往存在条件不易控制,步骤繁琐等缺点。而离子注入相比上述方法,具有温度可控,可使用多种离子源,同时可以在表面形成微图形等优点。本课题组采用不同的离子对SR进行表面注入,发现碳(C)离子注入后,可有效提高成纤维细胞的黏附和增殖等[13],并且具有良好的生物相容性[14],采用银(Ag)离子注入后,可显著提高SR的亲水性能和抗菌能力[15]。采用羟基磷灰石(HA)对SR进行表面涂层化处理,也可显著提高细胞相容性[16]。并且,通过对比研究发现,改性后细菌在HA-SR和C-SR表面的黏附少于SR,其变化趋势和材料的表面亲/疏水性呈相似趋势,提示细菌黏附过程中材料表面的亲/疏水性可能起着重要的作用[17]。

1.3 羟基磷灰石

羟基磷灰石(hydroxyapatite,HA)是六方磷灰石系列的一种,具有优良的生物相容性,无毒、无刺激性、无排斥反应、不老化、不致敏、不致癌[18]。同时HA有很好的骨传导性,与骨之间结合牢固,能达到较理想的生

物结合,但是HA脆性较高,难以雕刻成形[19]。HA植入软组织后,会在HA周围形成很薄的纤维包膜,基本没有炎性细胞浸润。

HA目前主要用于隆颏、隆鼻、面部局部凹陷的充填。临床中使用的有微球和颗粒两种产品。其中微球产品是radiesse,由HA微球和凝胶溶剂组成,微球直径介于25~45 μm之间,具有刺激胶原再生的能力,效果维持数月至2年。2006年,被美国FDA批准用于中重度面部皱纹的治疗。国外报道的病例中也有用于隆鼻及面部凹陷填充,不良并发症主要有填充物移位、钙化、肉芽肿形成、包块形成、皮肤坏死等。有研究报道,33岁女性,接受HA微球注射隆鼻后8周出现左上睑包块,HA微球移位至左上睑及左下睑。接受HA微球注射填充后2年,注射部位出现非炎性包块。与微球相比,羟基磷灰石颗粒为固体颗粒,流动性差,移位可能性小。在使用羟基磷灰石颗粒植入时需要手术切开,控制假体植入分离腔隙的大小和植入层次,植入层次要选择在骨面。通过我们的长期临床实践和观察,认为HA颗粒作为一种软组织填充剂,组织相容性好,效果可靠,目前还未发现感染、材料移位、肉芽肿形成等并发症。为了克服HA的不易塑形性和利用HA良好的生物相容性,可将HA与SR进行共混复合或采取HA涂层的方式[20]。

1.4 膨体聚四氟乙烯

膨体聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoroethylene,ePTFE)是一种有机氟化物四氟乙烯的多聚体,理化性能稳定、无毒、耐高低温(-200~250 ℃)、耐化学腐蚀;光滑不粘、摩擦系数极小、易塑形、有低弹性和一定的柔韧性、不易折断。它生物相容性良好,质地软,具有微孔结构,同时允许细胞、组织长入其组织内部,是一种性能较为理想的软组织填充材料[21]。ePTFE用于面部凹陷矫正的优点在于:不会造成游离移植筋膜脂肪瓣等出现的面部臃肿,不需要再次手术修薄;一次成型,避免了脂肪颗粒游离移植修复的多次手术,减少患者的痛苦;质地柔韧,合理选择植入层次后,可以减少出现面部表情不自然、不对称。

ePTFE植入常见的并发症如下:神经损伤、假体移位、外形不佳等,因此在术前要选择合适的患者,如皮下软组织破坏明显,贴骨瘢痕出现,要避免使用此类材料;需进行待植入部位的评估,雕刻个体化的假体;植入时控制分离范围,避免过多层次的假体材料叠加,注意术后可靠固定。此外,由于材料质地软,内部结构受压后易变形,植入到局部组织血供差,张力大的皮下部位,容易发生外露、感染[22],同时ePTFE植入体内后长期在组织内部摩擦力的作用下产生颗粒、微屑,也易引发慢性感染。

本课题组通过在大鼠体内对ePTFE进行自体预组织化的初步研究后,发现自体组织化后,受区的组织细胞能与组织化的材料融合,短时间内重新建立有效的血液循环结构,同时减少膨体的细菌黏附,达到减少材料感染的发生率和减少材料外露的目的[23]。

1.5 高密度聚乙烯

高密度聚乙烯硬度高,多孔结构,孔径为40~200 μm。临床上应用的高密度聚乙烯产品(商品名Medpor),其组织相容性良好,纤维或骨组织可长入小孔内,同时有血管长入,异物反应轻,不会出现包膜挛缩导致的变形[24],可以用于眶周骨性结构、上下颌骨、颧骨等部位的填充,还可作为支架用于耳再造[25]。但Medpor支架硬度较大,植入后可能出现皮肤破溃、假体外露等。术中注意无菌操作,假体雕刻尽可能一次成型,避免反复的植入-取出-调整-植入-再取出[26]。

1.6 透明质酸

透明质酸是一种线性多糖高分子聚合物,由葡萄糖醛酸和N-乙酰葡糖胺重复通过β-1,4连接而成。广泛存在于脊椎动物的结缔组织,具有优良的理化性质如生物降解性、生物相容性、无毒性、无免疫原性等,在生物医学领域广泛应用,如骨关节炎手术、眼外科、整形外科、组织工程、药物载体等[27]。在整形外科领域,可用于注射美容填充,用于面部年轻化[28];泪槽沟畸形矫正、隆鼻、鼻尖修饰[29];丰唇、唇形修饰;隆颏、丰臀等。通过长时间观察,未发现透明质酸体内注射有不良反应,接受注射者满意度较高[30]。

临床常用的透明质酸产品为玻尿酸,主要由透明质酸和一些辅料如羟丙基甲基纤维素、高分子微球等构成。透明质酸的交联度以及辅料的种类和数量都会影响材料在体内代谢的时间,也直接影响玻尿酸的组织相容性及安全性。因此,在体内注射时要注意正确评估。

2 组织工程技术在创伤组织修复中的应用

近年来,组织工程技术在创伤组织修复领域受到广泛关注,各领域的学者们开展了大量研究,已取得很大进展。对于组织器官缺损的修复,相比传统的治疗手段如自体组织移植、同种异体移植、异种移植和假体材料移植等,组织工程技术具有很多优势。如可以减少供区损伤,降低疾病传播风险,减少免疫排斥发生等。迄今,各领域学者已在实验室成功培养出了皮肤、肌腱、骨、软骨等多种组织或器官。组织工程技术的核心要素主要包括种子细胞、支架材料以及组织构建等。

近年来,学者们通过研究胚胎干细胞、成体干细胞、同种异体干细胞以及发育同源细胞的替代,在种子细胞来源上提供了多种选择[31]。为了大量获取相应的种子细胞,学者们采用人脐带来源的间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs),并且研究了不同的种子细胞分离方法,取得了一定的进展,为简便、大量获得种子细胞提供了依据[32]。对支架材料来讲,其要求主要包括可降解性、良好的生物力学性能、血液相容性和生物安全性。胶原、壳聚糖等天然材料生物相容性较好,但力学性能较差[33];而可降解的人工合成材料如聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚乙烯醇(PVA)等具有可降解性和良好的力学性能,但生物相容性差,不利于细胞的黏附和增殖[34];将天然材料和人工合成材料进行复合,可有效获得两种材料的优点,改进材料的综合性能,满足组织工程应用要求。近年来,凝胶类支架材料的研究在软组织修复领域得到了广泛关注,采用该类材料注入体内后可形成水凝胶状的物质,为种子细胞提供良好的空间分化和增殖微环境,并且具有生物可降解性,在种子细胞分化和增殖的同时逐渐吸收降解,是软组织填充并诱导组织再生的良好载体,为软组织缺损修复提供了新思路[35]。利用水凝胶将异质性细胞群接种于脱细胞兔跟腱支架,构建出具有纤维形成、软骨形成及骨形成3个功能区域的细胞-肌腱复合物[36]。最近,整体器官脱细胞成为了研究关注点,将脱细胞的组织器官制作成水凝胶支架材料,可保留器官组织结构的细胞外基质结构,并且利用其器官本身的再生微环境,有效促进组织再生[37]。

生物材料和组织工程技术在组织修复和重建中具有越来越重要的地位,也符合现代医疗的发展趋势,以无创修复代替有创修复。目前已进入临床使用的生物材料都有各自的优缺点,不能够兼具良好的理化性能和生物学特性。在临床应用中应注意材料的选择和正确的手术方式。同时,也要进行相关的研究,对材料进行性能的改进,以达到更加符合临床应用的目的。例如:采用不同的材料制作各类生物敷料,并在其中加入各种生长因子,或缓释抗菌因子,以达到覆盖创面,促进组织生长和创面修复的作用。对传统软组织填充材料硅橡胶进行表面改性,使其具备良好的生物学特性,可增加硅橡胶与组织的黏附能力[13]。也可进行表面抗菌性改性,使其具备一定的抗感染特性[15]。将羟基磷灰石对硅橡胶进行涂层化处理后,用有效用于软组织填充[16],也可将羟基磷灰石与胶原支架等复合,作为支架材料用于骨缺损修复。采用体内组织预处理,或在材料上负载抗菌缓释材料,预期可减少膨体聚四氟乙烯可高密度聚乙烯等材料的感染率。也可研究不同的添加敷料,与透明质酸进行混合后,达到延长作用时间,同时达到刺激组织再生的目的。此外,组织工程相关研究也已取得了较大进展,部分产品已进入临床应用。如何采取更加简便的方法快速和大量获取种子细胞仍需不断研究。在组织工程支架材料研究上,可降解的水凝胶类产品由于其可降解性和良好生物相容性,是今后一段时期的研究重点。在临床医务人员、材料学家、工程人员的共同努力下,更加符合临床应用要求的生物材料和组织工程技术产品将会不断被研发出来,应用于临床,造福患者。

参考文献:

[1] Williams D F. On the nature of biomaterials[J]. Biomaterials, 2009, 30(30): 5897-5909.

[2] 周英, 许零. 抗菌敷料研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2012, 7(3): 307-311.

[3] 金艳, 陈建英, 祝美华, 等. 含表皮生长因子创面敷料的研究进展[J]. 生物医学工程研究, 2014, 33(3): 200-204.

[4] 于攀, 汪军, 洪志坚, 等. 可吸收性生物敷料在特大面积深度烧伤患者膝部创面修复中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1926-1929.

[5] Mahomed A, Chidi N M, Hukins D W, *et al*. Frequency dependence of viscoelastic properties of medical grade silicones[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 89(1): 210-216.

[6] Haddad M F, Goiato M C, Dos-Santos D M, *et al*. Influence of pigment and opacifier on dimensional stability and detail reproduction of maxillofacial silicone elastomer[J]. J Craniofac Surg, 2011, 22(5): 1612-1616.

[7] Sun T, Shao L, Zhao Y. Prosthetic rehabilitation of an external auricle defect with silicone rubber using extrinsic staining[J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(3): e302-e305.

[8] Katyayan P A, Katyayan M, Kalavathy N. Prosthetic rehabilitation of a maxillofacial defect in a chondrosarcoma patient[J]. J Contemp Dent Pract, 2011, 12(5): 398-403.

[9] Fundeanu I, Klee D, Schouten A J, *et al*. Solvent-free functionalization of silicone rubber and efficacy of PAAm brushes grafted from an amino-PPX layer against bacterial adhesion[J]. Acta Biomater, 2010, 6(11): 4271-4276.

[10] Ren T B, Weigel T, Groth T, *et al*. Microwave plasma surface modification of silicone elastomer with allylamine for improvement of biocompatibility[J]. J Biomed Mater Res A, 2008, 86(1): 209-219.

[11] Khalaf S, Ariffin Z, Husein A, *et al*. Surface Coating of

Gypsum-Based Molds for Maxillofacial Prosthetic Silicone Elastomeric Material: The Surface Topography[J]. J Prosthodont, 2015, 24(5): 419 – 423.

[12] Jin G, Qin H, Cao H, *et al*. Synergistic effects of dual Zn/Ag ion implantation in osteogenic activity and antibacterial ability of titanium[J]. Biomaterials, 2014, 35(27): 7699 – 7713.

[13] Wang S L, Shi X H, Yang Z, *et al*. Osteopontin (OPN) is an important protein to mediate improvements in the biocompatibility of C ion-implanted silicone rubber[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98320.

[14] 陈兴, 周鑫, 张一鸣, 等. 碳-硅橡胶机械性能和生物安全性的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(8): 730 – 735.

[15] 周鑫, 陈兴, 石小花, 等. 银离子表面注入改性硅橡胶抗菌性能及生物相容性的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1914 – 1920.

[16] Shi X H, Wang S L, Zhang Y M, *et al*. Hydroxyapatite-coated sillicone rubber enhanced cell adhesion and it may be through the interaction of EF1β and γ-actin[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111503.

[17] 石小花, 张一鸣, 周鑫, 等. 硅橡胶的表面性能与细菌黏附的关系[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1921 – 1925.

[18] Chandanshive B B, Rai P, Rossi A L, *et al*. Synthesis of hydroxyapatite nanotubes for biomedical applications[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33(5): 2981 – 2986.

[19] Kim B S, Kang H J, Lee J. Improvement of the compressive strength of a cuttlefish bone-derived porous hydroxyapatite scaffold via polycaprolactone coating[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2013, 101(7): 1302 – 1309.

[20] 王科, 樊东力, 张一鸣. 羟基磷灰石/硅橡胶复合材料的制备及机械性能检测[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(8): 798 – 800.

[21] 李德保, 田甜, 章庆国. 膨体聚四氟乙烯(ePTFE)内支撑组织工程软骨的构建实验研究[J]. 中国美容医学, 2009, 18(6): 823 – 826.

[22] Narasimhan S, Aslam S, Lin P H, *et al*. Bacterial translocation across ePTFE vascular graft surfaces[J]. J Infect, 2010, 60(6): 486 – 490.

[23] 李佳, 樊东力, 雷泽源, 等. 膨体聚四氟乙烯自体血管组织化提高抗菌能力的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(3): 209 – 212.

[24] Mohammad S, Dwivedi C D, Singh R K, *et al*. Medpore versus osseous augmentation in genioplasty procedure: A comparison[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2010, 1(1): 1 – 5.

[25] Pan M H, Wu Y W, Yen R F, *et al*. Different fibrovascularization rate between coralline hydroxyapatite and high density porous polyethylene (Medpore) measured by 99mTc-MDP bone scintigraphy 6 months after intraorbital implantation[J]. Nucl Med Commun, 2003, 24(12): 1237 – 1241.

[26] Gui L, Huang L, Zhang Z. Genioplasty and chin augmentation with Medpore implants: a report of 650 cases[J]. Aesthetic Plast Surg, 2008, 32(2): 220 – 226.

[27] Sudha P N, Rose M H. Beneficial effects of hyaluronic acid[J]. Adv Food Nutr Res, 2014, 72: 137 – 176.

[28] Paliwal S, Fagien S, Sun X, *et al*. Skin extracellular matrix stimulation following injection of a hyaluronic acid-based dermal filler in a rat model[J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 134(6): 1224 – 1233.

[29] Liapakis I E, Englander M, Vrentzos N P, *et al*. Secondary rhinoplasty fixations with hyaluronic acid[J]. J Cosmet Dermatol, 2013, 12(3): 235 – 239.

[30] De-Meyere B, Mir-Mir S, Penas J, *et al*. Stabilized hyaluronic acid gel for volume restoration and contouring of the buttocks: 24-month efficacy and safety[J]. Aesthetic Plast Surg, 2014, 38(2): 404 – 412.

[31] 张文杰, 曹谊林. 组织工程的突破与挑战——组织工程国家工程中心科研进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(2): 132 – 138.

[32] 常正奇, 许建中, 梁进, 等. 人脐带间充质干细胞的新分离方法及其作为骨组织工程种子细胞的相关研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1930 – 1935.

[33] Perez R A, Kim H W. Core-shell designed scaffolds for drug delivery and tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2015, 21: 2 – 19.

[34] Tambe N, Di J, Zhang Z, *et al*. Novel genipin-collagen immobilization of polylactic acid (PLA) fibers for use as tissue engineering scaffolds[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015, 103(6): 1188 – 1197.

[35] Radhakrishnan J, Krishnan U M, Sethuraman S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration[J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(2): 449 – 461.

[36] 王直兵, 张瑗, 张峡, 等. 移行结构化细胞-肌腱复合物重建韧带-骨连接体的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1936 – 1941.

[37] 张炜炜, 刘瑾, 陈伟. 犬肾脏脱细胞基质凝胶的制备及生物相容性实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1942 – 1945.

(**收稿**:2015-07-07;**修回**:2015-07-15)

(编辑 王小宴)